

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

HỒ VIỆT THẮNG

GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ CREATININE
DỊCH RỬA ÂM ĐẠO
ĐỂ CHẨN ĐOÁN VỠ ỐI TRƯỚC CHUYỂN DẠ

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 9720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. VÕ MINH TUẤN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ôi vỡ trước chuyển dạ chiếm khoảng 10% các thai kỳ, trong đó 2 – 4% xảy ra ở thai non tháng. Ôi vỡ trước chuyển dạ gây ra nhiều hậu quả, quan trọng nhất là nguy cơ sinh non và nhiễm trùng. Khoảng 30% trường hợp bị bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán quá mức.

Việc chẩn đoán sai tình trạng vỡ ối có thể dẫn tới những can thiệp không cần thiết, ảnh hưởng tới bệnh suất, tử suất thai phụ và thai nhi như: nhập viện không cần thiết, sử dụng kháng sinh hay chấm dứt thai kỳ. Ngược lại, việc bỏ sót chẩn đoán ối vỡ sẽ trì hoãn các can thiệp cần thiết như sử dụng kháng sinh, corticoid, nhập viện, chấm dứt thai kỳ... làm tăng nguy cơ sa dây rốn, suy thai, biến chứng thai do hết ối, nhiễm trùng ối, nhau bong non.

Với giả thuyết: phần lớn nước ối trong tam cá nguyệt 2 và 3 là nước tiểu của thai nhi, nên các thành phần trong nước tiểu, đặc biệt là creatinine sẽ có nồng độ trong nước ối cao hơn rất nhiều so với dịch âm đạo. Vì vậy, chúng ta có thể xét nghiệm creatinine trong dịch âm đạo để chẩn đoán vỡ ối. Câu hỏi nghiên cứu được đặt ra: **“Nồng độ creatinine dịch âm đạo có giá trị trong chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ hay không?”**

b. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định ngưỡng cắt tối ưu, tính giá trị của xét nghiệm nồng độ creatinine dịch rửa âm đạo để chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ: ngưỡng cắt, tính chính xác (qua AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu.

2. Xác định các yếu tố liên quan đến giá trị của xét nghiệm nồng độ creatinine dịch rửa âm đạo trong chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế xét nghiệm chẩn đoán trên nền bệnh chứng có bắt cặp (diagnosis test study). Thiết kế nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp trong đó nhóm bệnh là những trường hợp được xác định vỡ ối và nhóm chứng được xác định là những trường hợp không vỡ ối. Các trường hợp bệnh được bắt cặp với chứng bởi tuổi thai, tỉ lệ 1 bệnh:2 chứng.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả phụ nữ mang thai, khám thai tại BVHV trong thời gian từ 15/06/2021-01/03/2022.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

- Nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh giá trị chẩn đoán ối vỡ của xét nghiệm định lượng nồng độ creatinine dịch rửa âm đạo, tìm được ngưỡng cắt cho dân số tại bệnh viện Hùng Vương.
- Cung cấp thêm một chọn lựa chẩn đoán ối vỡ trong thực hành lâm sàng khi cần chẩn đoán ối vỡ chính xác trong những trường hợp không có ối vỡ rõ ràng và cần can thiệp sản khoa như thai non tháng, có dấu nhiễm trùng, thai đủ tháng cần chấm dứt thai kỳ.

e. Bố cục luận án

Luận án gồm 114 trang: đặt vấn đề 2 trang, mục tiêu nghiên cứu 1 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả nghiên cứu 21 trang, bàn luận 33 trang, kết luận

2 trang, kiến nghị 1 trang. Có 43 bảng, 9 biểu đồ, 10 hình, 3 sơ đồ và 110 tài liệu tham khảo (7 tài liệu tiếng Việt, 103 tài liệu tiếng Anh)

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

a. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán vỡ ối

Đối với các nghiên cứu về giá trị của xét nghiệm chẩn đoán, tiêu chuẩn vàng để xác định có bệnh hay không có bệnh là điều quan trọng. Trong các nghiên cứu về giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine trong dịch rửa âm đạo, các tác giả đều căn cứ vào bệnh sử nghi ngờ vỡ ối và tiêu chuẩn vàng xâm lấn tối thiểu là:

- Khám cổ dịch tự do ở cùng đồ sau (pooling test), dịch chảy ra từ lỗ CTC một cách tự nhiên hay khi làm nghiệm pháp Valsava.
- Test pH dương tính (chứng nghiệm Nitrazine).
- Chứng nghiệm kết tinh lá dương xỉ của dịch âm đạo (ferning test).

Khẳng định vỡ ối khi cả 3 test: pooling test-dịch từ CTC, pH test và ferning test dương tính.

Thai phụ khẳng định không vỡ ối khi cả 3 test đều âm tính.

Những trường hợp có 1 hay 2 test dương tính không khẳng định có hay không vỡ ối (nghi ngờ).

b. Nghiên cứu tổng quan

Trong một tổng quan 7/2020 gồm 11 nghiên cứu, Fatemeh Malchi và cs cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ creatinine trong dịch rửa âm đạo giữa nhóm vỡ ối và nhóm không vỡ ối⁵⁴. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm trong các nghiên cứu được báo cáo từ 90 – 97%. Tuy nhiên sự dị biệt giữa các nghiên cứu còn rất lớn ($I^2 = 99\%$).

Bảng 2-1. Cỡ mẫu và phương pháp xét nghiệm creatinine.

Tác giả Năm	PP xét nghiệm Creatinine	Cỡ mẫu	
		Nhóm bệnh	Nhóm chứng
Belgum 2017	Jaffe chemical calorimetric method	50	50
Gezer 2016	Jaffe chemical calorimetric method	100	100
Bouzari 2018	Jaffe chemical calorimetric method	60	60
Ghasemi 2016	Alcyon automatic biochemical kit	80	80
Kedar 2018	Jaffe chemical calorimetric method	80	80
Kafali 2006		47	56
Kariman 2013	Jaffe chemical calorimetric method	60	53
Zanjani 2012	Jaffe chemical calorimetric method	60	60
Sekhvat 2012	Jaffe chemical calorimetric method	30	30
Guzbuz 2004	Ektachem Clinical Chemistry	54	34
Tigga 2014	Jaffe chemical calorimetric method	50	50

“Nguồn: Malchi F và cs., 2021”

Bảng 2-2. Nồng độ creatinine(mg/dl) và tỉ trọng các nghiên cứu.

Nhóm Tác giả	Bệnh Trung bình	SD	Tổng g	Chứng Trung bình	SD	Tổng	Trọng số	Khác biệt IV, Fixed, 95%CI
Belgum 2017	0,67	0,31	50	0,16	0,09	50	4,1	0,51 [0,42; 0,60]
Bouzari 2018	0,96	0,9	60	0,069	0,1	60	0,6	0,89 [0,66; 1,12]
Gezer 2017	0,51	0,31	100	0,09	0,17	100	6,9	0,42 [0,35; 0,49]
Ghasemi 2016	0,86	0,68	80	0,2	0,16	80	1,4	0,66 [0,51; 0,81]
Guzbuz 2004	0,7	0,55	54	0,026	0,03	34	1,5%	0,67 [0,53; 0,82]
Kafali 2007	1,5	0,3	47	0,28	0,23	56	3,0%	1,22 [1,12; 1,32]
Kariman 2013	1,58	1,01	60	0,22	0,1	53	0,5%	1,36 [1,10; 1,62]
Kedar 2018	1,22	0,28	80	0,36	0,26	80	4,7%	0,86 [0,78; 0,94]
Sekhvat 2012	0,4	0,2	30	0,08	0,01	30	6,4%	0,32 [0,25; 0,39]
Tigga 2014	0,26	0,07	50	0,09	0,04	50	70,1%	0,17 [0,15; 0,19]
Zanjani 2012	1,74	0,8	60	0,25	0,1	60	0,8%	1,49 [1,29; 1,69]

• “Nguồn: Malchi F và cs., 2021”

Bảng 2-3. Độ nhạy và chuyên của nồng độ creatinine.

Nghiên cứu	TP	FP	FN	TN	Độ nhạy (95%CI)	Độ chuyên (95%CI)
Belgum 2017	45	3	5	47	0,90 [0,78; 0,97]	0,94 [0,83; 0,99]
Bouzari 2018	55	22	5	38	0,92 [0,82; 0,97]	0,63 [0,50; 0,75]
Gezer 2017	89	10	11	90	0,89 [0,81; 0,94]	0,90 [0,82; 0,95]
Ghasemi 2016	60	12	20	68	0,75 [0,64; 0,84]	0,85 [0,75; 0,92]
Gurbur 2004	54	0	0	34	1.00 [0.93, 1.00]	1.00 [0.9, 1.00]
Kafali 2007	47	0	0	56	1.00 [0.92, 1.00]	1.00 [0.94, 1.00]
Kariman 2013	60	0	0	53	1.00 [0.94, .00]	1.00 [0.93, 1.00]
Kedar 2018	80	7	0	73	1.00 [0.95, 1.00]	0.91 [0.83, 0.96]
Sekhavat 2012	29	0	1	30	0.97 [0.83, 1.00]	1.00 [0.88, 1.00]
Tigga 2014	50	4	0	46	1.00 [0.93, 1.00]	0.92 [0.8, 0.98]
Zanjani 2012	58	0	2	60	0.97 [0.88, 1.00]	1.00[0.94, 1.00]

- “Nguồn: Malchi F và CS năm 2021

Trong các nghiên cứu trên, có 7 nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn vàng chẩn đoán vỡ ối là kết hợp của hai dấu hiệu dịch tự do ở cùng đồ âm đạo và chứng nghiệm nitrazine dương tính. Hai nghiên cứu chỉ sử dụng bệnh sử ra nước âm đạo để xác định vỡ ối.

c. Tình hình vỡ ối trước chuyển dạ tại BV Hùng Vương năm 2020

Theo số liệu từ phòng Kế Hoạch Tổng Hợp, năm 2020, BVHV có 41730 ca sinh, trong đó:

- 4803 ca sinh non, tương ứng với 4801 thai phụ (có 2 thai phụ sinh non 2 lần trong năm), tỉ lệ sinh non 11,5%, trong đó có 341 ca sinh đôi, 7 ca sinh 3. Trong đó, có 864 ca sinh non có ối vỡ, tỉ lệ 17,9%.
- 4532 trường hợp vỡ ối trước chuyển dạ.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu bệnh chứng bắt cặp trong đó nhóm bệnh là những trường hợp được xác định vỡ ối và nhóm chứng được xác định là những trường hợp không vỡ ối, tỉ lệ 1 bệnh:2 chứng.

Đối tượng nghiên cứu: Phụ nữ mang thai, khám thai tại BVHV thỏa điều kiện nhận vào và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ 01/05/2021 – 15/02/2023 tại Bệnh viện Hùng Vương TP. HCM.

Tiêu chuẩn nhận vào:

Nhóm bệnh: nhóm vỡ ối là nhóm có đủ các dấu hiệu: bệnh sử nghi vỡ ối, dấu dịch từ cổ tử cung hay dịch tự do cùng đồ sau (pooling), nitrazine test dương và fern test dương; thai phụ tuổi thai từ 24 đến 41 tuần 6 ngày, đến khám tại khoa cấp cứu hồi sức tích cực chống độc (CCHSTCCĐ) vì vỡ ối; chưa chuyển dạ; chưa khám âm đạo từ khi nghi vỡ ối; đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu; nghe và hiểu Tiếng Việt.

Nhóm chứng: nhóm không vỡ ối, là nhóm thai phụ khám thai định kỳ, không có bệnh sử nghi vỡ ối, không có dấu dịch từ cổ tử cung hay dịch tự do cùng đồ sau (pooling), nitrazine test âm và fern test âm; thai phụ từ 24 - 41 tuần 6 ngày, khám thai định kỳ tại khoa khám bệnh BVHV; chưa chuyển dạ; không ra nước âm đạo; chưa khám âm đạo khi khám thai lần này; đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu; nghe và hiểu Tiếng Việt.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ có suy thận: qua bệnh sử, hồ sơ khám thai; thai phụ dưới 18 tuổi hay khuyết tật tâm thần; xuất huyết âm đạo thai có di tật bẩm sinh hệ niệu; thai chết lưu.

Cỡ mẫu nghiên cứu:

Tính theo công thức ước lượng cỡ mẫu để ước lượng diện tích dưới đường cong (AUC)

$$n_{\text{bệnh}} = n_{\text{không bệnh}} \geq \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 x V_{AUC}}{d^2}$$

$$\checkmark V_{AUC} = (0.0099 \times e^{-a/2}) (6 a^2 + 16)$$

- ✓ $a = 1.414 \times Z_{AUC}$
- ✓ Sai lầm loại 1 (α) = 5%, $Z_{(1-\alpha/2)} = 1.96$
- ✓ $AUC = 90,2\%$ ⁶⁷
- ✓ $d = 3.5\%$ (sai số ước tính)
- ✓ $a = 1.414 \times 1.29 = 1.83$
- ✓ $V_{AUC} = (0.0099 \times e^{-1.83^2/2}) (6 \times 1.83^2 + 16) = 0.07$
- $$n_{bệnh} = n_{không bệnh} \geq \frac{1,96^2 \times 0.03}{0.035^2} = 211$$

Như vậy ta chọn ít nhất 211 trường hợp vỡ ối. Để tăng độ mạnh của thống kê, chúng tôi chọn tỉ lệ bệnh/chứng là 1:2, với 422 trường hợp không vỡ ối.

Bảng 3-1. Định nghĩa biến số.

Tên biến số	Định nghĩa biến/ giá trị	PP thu nhập
Lí do nghi vỡ ối	Là nguyên nhân thai phụ vào BV không theo lịch hay có triệu chứng nhân viên y tế nghi vỡ ối: ra nước ẠĐ nhiều, ra nước ẠĐ đột ngột, ra dịch kéo dài, thiếu ối, nghi sốn tiêu, khác: ghi rõ	Phòng vấn theo bảng câu hỏi
Tiền sản giật	Thỏa mãn tiêu chuẩn tiền sản giật ($HA \geq 140/90$, đạm niệu (+)); không, tiền sản giật nhẹ, tiền sản giật nặng	Từ hồ sơ bệnh án khi vào viện
Thai nhẹ cân	Trọng lượng thai < BPV 10: không/có	Thu thập từ hồ sơ bệnh án
Nhau tiền đạo	Nhau bám đoạn dưới TC: không, nhau tiền đạo, nhau bám thấp	Theo hồ sơ bệnh án- số khám thai
Đái tháo đường thai kỳ	OGTT 75g dương tính hay được chẩn đoán đái tháo đường: không, đái tháo đường thai kì, đái tháo đường và thai kì	Hồ sơ bệnh án và sổ khám thai
Thời gian vỡ ối	Tính từ khi bệnh nhân nghi ngờ vỡ ối tới khi chẩn đoán (giờ)	Phòng vấn theo bảng câu hỏi- kết quả các XN chẩn đoán vỡ ối

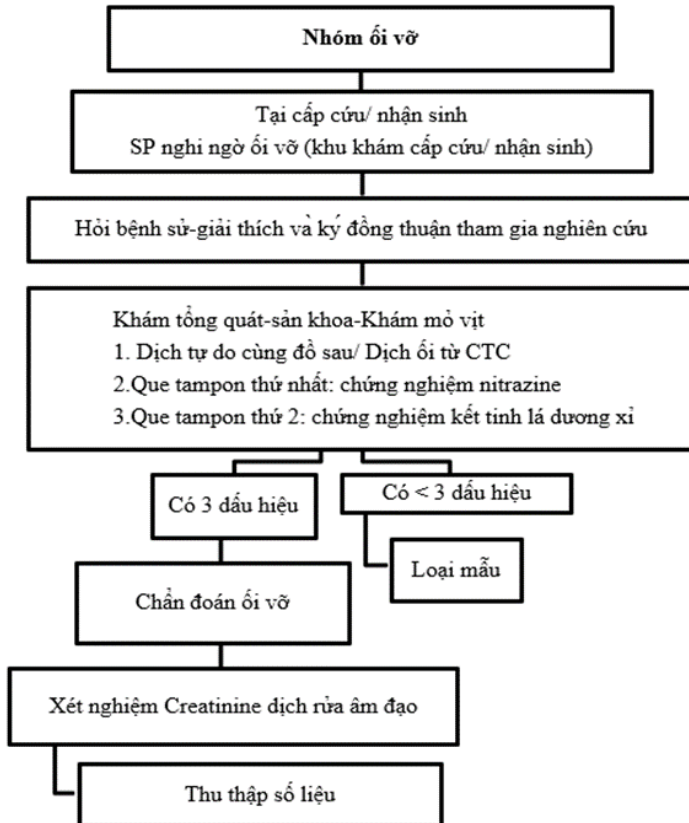
Tên biến số	Định nghĩa biến/ giá trị	PP thu nhập
Són tiểu khi mang thai	Không kiểm soát được nước tiểu khi mắc tiểu hay tăng áp lực ổ bụng (ho, làm nặng): không/có	Hỏi bệnh sử
Chảy dịch từ CTC	Dịch chảy từ CTC tự nhiên hay khi làm Valsava quan sát khi khám mỏ vịt: không/có	Quan sát khi khám mỏ vịt
Cơn co TC	Số cơn co TC/10 phút: 0, 1, 2, 3	Bắt cơn co bằng tay hay đếm trên CTG trong 10 phút
Màu sắc nước ối	Màu sắt ối trong âm đạo quan sát qua khám mỏ vịt: không thấy, trắng trong, trắng đục, xanh loãng, xanh sậm, xanh sệt, vàng loãng, vàng sệt, màu khác	Ghi nhận qua khám mỏ vịt
Độ mờ CTC	Số cm của CTC khi khám mỏ vịt: 0, 1, 2, 3	Ghi nhận qua khám mỏ vịt
Pooling test	Dịch tự do cùng đồ sau khi khám mỏ vịt: không/có	Quan sát khi khám mỏ vịt
pH test (Nitrazine test)	Dương khi giấy chỉ thị màu chuyển từ màu vàng sang xanh dương: dương/âm	Thử test trên giấy chỉ thị màu
Ferning test	Kết quả xét nghiệm dịch trên lame: dương/âm	Kết quả xét nghiệm fern test
Nồng độ creatinine	Là giá trị của kết quả xét nghiệm creatinine trong dịch rửa âm đạo từ phòng xét nghiệm	Căn cứ kết quả xét nghiệm
Tình trạng ối	Là tình trạng màng ối khi khám: vỡ/chưa vỡ	Kết hợp khám mỏ vịt và các XN chẩn đoán vỡ ối ^{68,79}

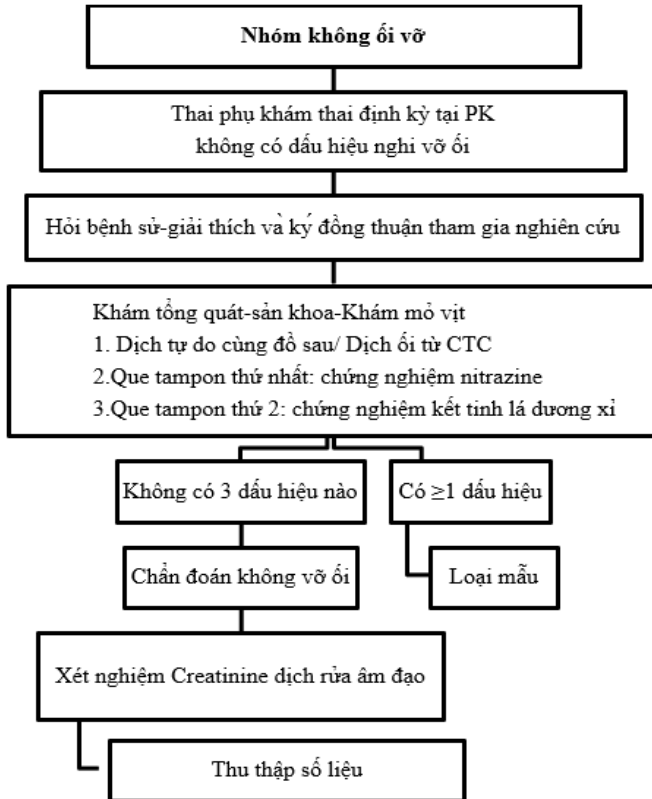
Phương pháp thu thập số liệu: Chọn mẫu thuận tiện cho đến khi đủ số lượng từng nhóm.

Công cụ thu thập số liệu: Bộ kit lấy mẫu xét nghiệm: 2 que gòn vô khuẩn, 1 lame, 01 xylanh nhựa sử dụng 1 lần 5ml, nước muối sinh lý

5ml, 02 tube nhựa chứa dịch rửa âm đạo, thể tích 2ml, tất cả các vật tư y tế trên được chứa trong 1 túi nhựa, có dây kéo + bảng thu thập số liệu

Quy trình thu thập số liệu:





Phương pháp phân tích số liệu: Nhập số liệu bằng phần mềm Excel 2013. Xử lý số liệu bằng phần mềm R Studio phiên bản 1.4.1103.

Thông kê mô tả: Mô tả các biến định lượng dưới dạng trung bình, độ lệch chuẩn, hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị nếu biến số không có phân phối chuẩn. Mô tả tần số và tỉ lệ đối với các biến định tính.

Thông kê phân tích: Dùng phép kiểm chi bình phương để xét mối tương quan giữa biến độc lập và biến phụ thuộc với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$. Nếu vọng trị < 5 ở $\geq 20\%$ các ô thì sử dụng kiểm định chính xác Fisher.

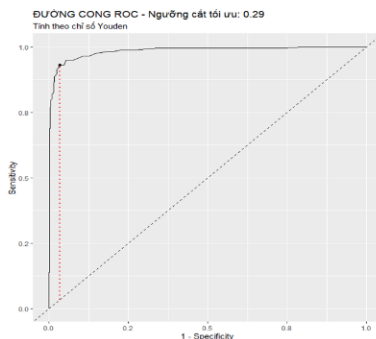
Phân tích nhiều và tương tác trong hồi quy Logistic: Biến độc lập quan tâm là creatinine, biến phụ thuộc là nhóm ối vỡ. Các biến tương tác và nhiều tiềm tàng là các biến dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan đến kết quả ối vỡ (biến phụ thuộc) trong phân tích đơn biến ($p < 0,05$). Phân tích tương tác giữa các biến tiềm tàng và creatinine với kết quả ối vỡ, nếu trường tương tác giữa biến tiềm tàng và creatinine có $p < 0,05$ là hiện tượng tương tác xảy ra, nếu $p \geq 0,05$ không có sự tương tác xảy ra. Trường hợp biến tiềm tàng không có tương tác, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến tìm yếu tố gây nhiều tiềm tàng. Sau khi xem xét tương tác, nhiều, chúng tôi đưa các biến độc lập, tương tác, nhiều vào mô hình hồi quy logistic đa biến tìm các biến có ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

Dùng chỉ số Youden và đường cong ROC tìm ngưỡng cắt nồng độ creatinine, diện tích dưới đường cong, dùng bảng 2x2 tính độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 15/06/2021-01/03/2022, đã thu nhận được 693 trường hợp trong đó có 231 trường hợp ối vỡ và 462 trường hợp ối còn.

- a. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo
- i. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo nhóm chung



Biểu đồ 4.1. Giá trị ngưỡng cắt tối ưu Creatinine dịch rửa âm đạo chẩn đoán ối vỡ theo Youden index.

Ngưỡng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất khi nồng độ creatinine bằng 0,29mg/dL (ngưỡng có chỉ số Youden lớn nhất).

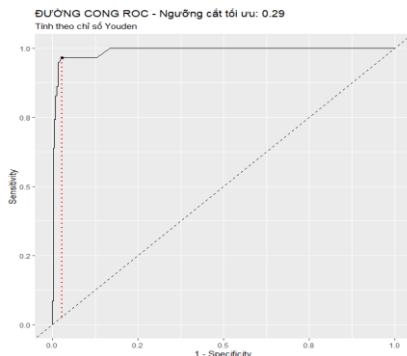
Bảng 4-1. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo.

Đặc điểm	Ối vỡ	Ối còn	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Creatinine dịch rửa âm đạo					
≥0,29mg/dL	215	16	0,95	0,93	0,97
<0,29mg/dL	16	446	(0,94-0,97)	(0,89-0,96)	(0,94-0,98)

Tại ngưỡng cắt 0,29mg/dL, giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo có độ chính xác là 0,95, độ nhạy là 0,93; độ đặc hiệu là 0,97. Vì vậy, xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo có 7% âm giả và 3% dương giả.

ii. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo trường hợp cổ tử cung đóng

Biểu đồ 4.2. Giá trị ngưỡng cắt tối ưu creatinine dịch rửa âm đạo chẩn đoán ối vỡ trường hợp cổ tử cung đóng.



Trong điều kiện cổ tử cung đóng thì ngưỡng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất là nồng độ creatinine cho nhóm có CTC đóng bằng 0,29 mg/dL (ngưỡng có chỉ số Youden lớn nhất).

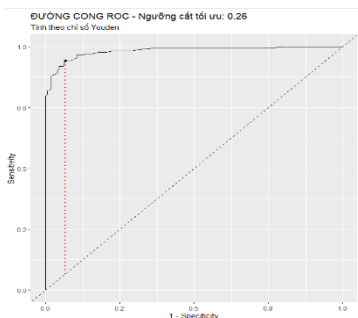
Bảng 4-2. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo điều chỉnh theo độ mở cổ tử cung.

Creatinine dịch rửa âm đạo	Ối vỡ	Ối còn	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Nhóm CTC đóng					
≥0,29	56	9	0,970	0,965	0,971
<0,29	2	301	(0,95-0,99)	(0,88-0,99)	(0,94-0,99)

Trong nhóm CTC đóng, tại ngưỡng cắt creatinine dịch rửa âm đạo 0,29 mg/dL giá trị chẩn đoán ối vỡ của ngưỡng cắt có độ chính xác là 0,97 (KTC95%: 0,95-0,99), độ nhạy là 0,965 (KTC95%: 0,88-0,99), độ đặc hiệu là 0,971 (KTC95%: 0,94-0,99). Vì vậy, xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo có 3,5% âm tính giả và 3% dương tính giả.

iii. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo trường hợp cổ tử cung mở 1-2 cm

Biểu đồ 4.3: Giá trị ngưỡng cắt tối ưu creatinine dịch rửa âm đạo chẩn đoán ối vỡ trường hợp cổ tử cung mở ≥ 1 cm.



Trong điều kiện cổ tử cung mở 1-2 cm thì ngưỡng cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất là nồng độ creatinine bằng 0,26 mg/dL (ngưỡng có chỉ số Youden lớn nhất).

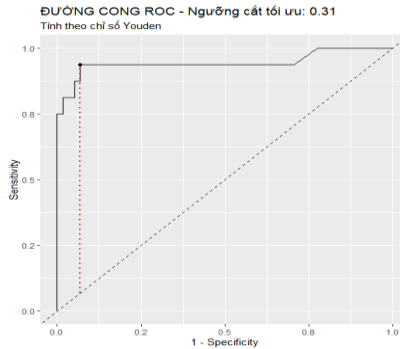
Bảng 4-3. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo điều chỉnh theo độ mở cổ tử cung.

Creatinine dịch rửa âm đạo	Ối vỡ	Ối còn	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Nhóm CTC mở 1-2cm					
$\geq 0,26$	163	10	0,94	0,94	0,93
$< 0,26$	10	142	(0,91-0,96)	(0,89-0,97)	(0,88-0,97)

Trong nhóm CTC mở 1-2 cm, tại ngưỡng cắt 0,26mg/dL, giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo có độ chính xác là 0,94, độ nhạy là 0,94, độ đặc hiệu là 0,93. Vì vậy, xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo có 6% âm tính giả và 7% dương tính giả.

b. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo điều chỉnh theo số tiểu trong thai kỳ

i. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo khi có số tiểu



Biểu đồ 4.4: Giá trị ngưỡng cắt tối ưu creatinine dịch rửa âm đạo chẩn đoán ối vỡ trường hợp có số tiểu.

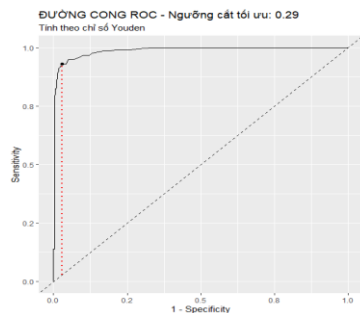
Trong điều kiện có số tiểu thì ngưỡng nồng độ creatinine có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất là 0,31mg/dL (chỉ số Youden lớn nhất).

Bảng 4-4. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của Creatinine dịch rửa âm đạo điều chỉnh theo số tiểu.

Creatinine dịch rửa âm đạo	Ối vỡ	Ối còn	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Số tiểu					
≥0,31	15	4	0,93 (0,85-0,98)	0,94 (0,70-0,99)	0,93 (0,83-0,98)
<0,31	1	54			

Trong nhóm có số tiểu, tại ngưỡng cắt 0,31mg/dL, giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo có độ chính xác là 0,93, độ nhạy là 0,94, độ đặc hiệu là 0,93. Vì vậy, xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo có 6% âm tính giả và 7% dương tính giả.

ii. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo khi không són tiểu



Biểu đồ 4.5: Giá trị ngưỡng cắt tối ưu Creatinine dịch rửa âm đạo chẩn đoán ối vỡ trường hợp không có són tiểu.

Để chẩn đoán tình trạng ối vỡ và ối còn, chúng tôi vẽ đường cong ROC để tìm điểm cắt của creatinine dịch rửa âm đạo có giá trị phân biệt 2 trạng thái (có són tiểu và không có són tiểu) tốt nhất. Trong điều kiện không có són tiểu thì ngưỡng creatinine có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất là 0,29 mg/dL (ngưỡng có chỉ số Youden lớn nhất).

Bảng 4-5. Giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo điều chỉnh theo són tiểu.

Creatinine dịch rửa âm đạo	Ối vỡ	Ối còn	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Không són tiểu					
≥0,29	200	12	0,95	0,93	0,97
<0,29	15	392	(0,93-0,97)	(0,89-0,96)	(0,95-0,98)

Trong nhóm không có són tiểu, tại ngưỡng cắt creatinine dịch rửa âm đạo 0,29, giá trị chẩn đoán ối vỡ của creatinine dịch rửa âm đạo có độ chính xác là 0,95 (KTC 95%: 0,93 - 0,97), độ nhạy là 0,93 (KTC 95%: 0,89 - 0,96), độ đặc hiệu là 0,97 (KTC 95%: 0,95 - 0,98). Vì vậy, xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa có 7% âm tính giả và 3% dương tính giả.

5. BÀN LUẬN

a. Tính giá trị của xét nghiệm creatinine trong dịch âm đạo chẩn đoán vỡ ối và yếu tố liên quan

i. Nồng độ creatinine hai nhóm nghiên cứu

Bảng 5-1. Nồng độ creatinine dịch rửa âm đạo theo nhóm.

Nhóm Creatinine (mg%)	Nhóm vỡ ối (N=231)	Nhóm chứng (N=462)	P*
Chung	0,84(0,53-1,22)	0,09(0,05-0,16)	<0,01
Thai 24-33 tuần 6 ngày	0,79(0,62-0,95)	0,09(0,07-0,12)	<0,01
Thai 34-41 tuần 6 ngày	0,86(0,52-1,28)	0,10(0,05-0,16)	<0,01

Nồng độ creatinine trong dịch rửa khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm vỡ ối và nhóm chưa vỡ ối, kết quả này phù hợp với tất cả các nghiên cứu trước của nhiều tác giả. Sự hiện diện của nước ối với thành phần chính là nước tiểu thai nhi là nguyên nhân của sự khác biệt có ý nghĩa này. Hơn nữa, sự khác biệt về nồng độ creatinine giữa hai nhóm rất lớn, ít có sự trùng lặp nên khả năng phân biệt giữa hai nhóm dựa vào nồng độ creatinine sẽ cho kết quả khả quan. Nồng độ creatinine cũng tăng theo tuổi thai ở cả 2 nhóm nghiên cứu, kết quả này phù hợp với diễn tiến tăng nồng độ creatinine trong nước ối theo tuổi thai, thời điểm nồng độ creatinine tăng đáng kể là sau tuổi thai 34 tuần. Đây là cơ sở để chúng tôi lấy tuổi thai 34 tuần làm mốc nhằm phân thành 2 nhóm và xem xét sự thay đổi giá trị chẩn đoán vỡ ối của xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo. Tuy nhiên, sự khác biệt về nồng độ creatinine trước và sau 34 tuần ở cả hai nhóm không có ý nghĩa thống kê nên chúng tôi sẽ không phân nhóm theo tuổi thai. Có lẽ do nhóm thai phụ có tuổi thai dưới 34 tuần có số lượng không đủ (81 trường hợp) để đạt năng lực thống kê, chúng tôi cần có nghiên cứu khác để làm rõ vấn đề này. So với nhiều nghiên cứu trong y văn, chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào thực hiện việc phân nhóm này.

ii. Ngưỡng cắt và giá trị chẩn đoán chung và hiệu chỉnh theo yếu tố ảnh hưởng

Bảng 5-2. Ngưỡng cắt creatinine và giá trị chẩn đoán theo nhóm.

Giá trị ngưỡng creatinine theo nhóm	Độ chính xác (KTC 95%)	Độ nhạy (KTC 95%)	Đặc hiệu (KTC 95%)
Chung: 0,29 mg%	0,95 (0,94-0,97)	0,93 (0,89-0,96)	0,97 (0,94-0,98)
CTC đóng: 0,29 mg%	0,970 (0,95-0,99)	0,965 (0,88-0,99)	0,971 (0,94-0,99)
CTC mở 1-2 cm: 0,26 mg%	0,94 (0,91-0,96)	0,94 (0,89-0,97)	0,93 (0,88-0,97)
Không són tiểu: 0,29 mg%	0,95 (0,93-0,97)	0,93 (0,89-0,96)	0,97 (0,95-0,98)
Có són tiểu: 0,31 mg%	0,93 (0,85-0,98)	0,94 (0,70-0,99)	0,93 (0,83-0,98)

Creatinine là sản phẩm chuyển hóa của creatine, lưu hành trong máu với nồng độ từ 0,55 - 1,02 mg/dL và đào thải qua thận, hiện diện trong nước tiểu. Phần lớn nước ối trong ba tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ là nước tiểu thai nhi nên trong nước ối có creatinine. Như vậy, thông thường, creatinine sẽ có trong huyết tương, nước tiểu và nước ối. Khi thai phụ bị són tiểu, nước tiểu sẽ hiện diện trong âm đạo, điều này làm ảnh hưởng tới nồng độ creatinine trong dịch rửa khi có vỡ ối hay không vỡ ối, hiện tượng này có thể là nguyên nhân làm thay đổi ngưỡng cắt và giá trị chẩn đoán vỡ ối của xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo. Tuy nhiên, số lượng thai phụ són tiểu trong nghiên cứu của chúng tôi không nhiều và hiện nay chưa có nghiên cứu nào trong và ngoài nước liên quan tới vấn đề này nên chúng ta không thể so sánh và kết luận rõ ràng. Vì vậy, chúng ta nên có những nghiên cứu phù hợp hơn để làm sáng tỏ kết quả. So với nhiều nghiên cứu đi trước trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên xem xét ảnh hưởng của són tiểu lên giá trị chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ của xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch rửa âm đạo.

Trong nghiên cứu chúng tôi, CTC đóng làm giảm nguy cơ vỡ ối 84%, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Gezer và cs năm 2017, Zanjani và cs năm 2012. Điều này có thể do khi có hiện tượng mở CTC, trong âm đạo sẽ có hiện tượng xuất tiết huyết tương qua các cấu trúc tổn thương của CTC. Vì vậy, trong trường hợp không vỡ ối, creatinine vẫn sẽ hiện diện trong âm đạo với nồng độ lớn hơn bình thường. Trong trường hợp có vỡ ối, creatinine trong nước ối sẽ bị pha loãng với creatinine nồng độ thấp trong huyết tương, làm giảm nồng độ creatinine trong dịch rửa. Kết hợp hai hiện tượng này làm giảm ngưỡng cắt creatinine và giá trị chẩn đoán của xét nghiệm định lượng creatinine trong dịch khi CTC mở so với CTC đóng. Đây là cơ sở để chúng tôi phân chia nhóm nghiên cứu theo độ mở CTC Tuy nhiên, hiện tại, chúng ta không có những nghiên cứu phân nhóm theo CTC tương tự để so sánh.

Ngưỡng cắt nồng độ creatinine trong nghiên cứu chúng tôi đảm bảo có tổng độ nhạy và độ chuyên biệt là lớn nhất. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, với những trường hợp nghi ngờ vỡ ối khi thai đủ trưởng thành, chúng ta cần xét nghiệm có độ nhạy cao để hạn chế bỏ sót ối vỡ. Ngược lại, các trường hợp nghi ngờ ối vỡ ở những thai kỳ non tháng, chúng ta cần xét nghiệm với độ chuyên biệt cao để hạn chế chẩn đoán nhầm, tránh sai lầm trong xử trí các trường hợp này. Vì vậy, chúng tôi cũng tính ngưỡng nồng độ creatinine dịch âm đạo khác nhau tương ứng với độ nhạy và độ chuyên biệt theo từng ngưỡng cắt.

b. So sánh kết quả với các nghiên cứu trên thế giới

Tiêu chuẩn chẩn đoán vỡ ối của nghiên cứu chúng tôi là sự kết hợp giữa các triệu chứng gồm: (1) dịch ối từ CTC hoặc pooling (dịch tự do cùng đồ sau); (2) chứng nghiệm nitrazine; (3) chứng nghiệm kết tinh lá dương xỉ (ferning), tương tự với nghiên cứu của Farag và cộng sự

năm 2020, Kariman và cộng sự năm 2013. Trong khi hầu hết các nghiên cứu khác sử dụng tiêu chuẩn dịch ối từ CTC hay 2 trong 3 các triệu chứng pooling, nitrazine hay ferning^{17,68,70-73,106}. Còn Tigga và cs. (2015) chẩn đoán vỡ ối chỉ căn cứ trên bệnh sử có ra nước âm đạo, Gurbuz và cs. (2004) chỉ dựa vào dấu hiệu dịch tự do cùng đồ sau (pooling). Như vậy, tiêu chuẩn vỡ ối trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ chặt chẽ hơn, hạn chế tiếp nhận vào nhóm vỡ ối những trường hợp dương giả do dịch viêm âm đạo, máu, nước tiểu, tinh dịch, các dung dịch rửa hay thuốc đặt âm đạo. Tuy nhiên, cũng có một số trường hợp vỡ ối bị loại khỏi nghiên cứu do độ nhạy của chẩn đoán dựa trên pooling, chứng nghiệm nitrazine, ferning không thể đạt 100%. Các tiêu chuẩn chọn nhóm chứng của nghiên cứu chúng tôi giống với các nghiên cứu khác. Cũng có những tác giả như Gezer và cs. (2017), Kuruoglu và cs. (2019) sử dụng dấu ấn sinh học mới với độ chính xác cao như IGFBP-1 hay PMAG-1 làm tiêu chuẩn chẩn đoán vỡ ối.

Lượng dịch bơm rửa âm đạo trong hầu hết các nghiên cứu là 3 hoặc 5 ml, thống nhất cho cả hai nhóm ối vỡ và ối chưa vỡ. Tuy nhiên, Farag và cs. (2020) không nêu cụ thể lượng dịch bơm rửa, Zanjani và cs. (2012) bơm rửa âm đạo với 5ml cho nhóm ối chưa vỡ và 3ml cho nhóm ối vỡ.

i. So sánh với các nghiên cứu dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán vỡ ối

Ghasemi và cs. (2016), thực hiện nghiên cứu tại Iran nhằm đánh giá hiệu quả của urea, creatinine, prolactin và beta hCG trong dịch rửa âm đạo để chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ. Đây là một nghiên cứu bệnh chứng với 80 ca ối và 80 ca ối còn. Các thai phụ trong nhóm tuổi thai từ 28-40 tuần, loại trừ những trường hợp thai dị tật, giới hạn tăng trưởng, suy thai, nhau tiền đạo, xuất huyết âm đạo, viêm âm đạo, thai

kỳ nguy cơ, tăng huyết áp, tiền sản giật và các biến chứng khác. Ối vỡ được xác định khi khám mô vạt thấy dịch rỉ ra từ cổ tử cung hay dịch tự do cùng đồ sau âm đạo hoặc chứng nghiệm nitrazine và chứng nghiệm kết tinh lá dương xỉ dương tính. Nhóm chứng là những thai phụ đến khám định kỳ. Sử dụng 5ml nước muối vô trùng bơm rửa cùng đồ sau âm đạo. Một thể tích dịch 3ml sẽ được hút ra sau vài phút và định lượng creatinine. Kết quả (1) có sự khác biệt về nồng độ creatinine giữa hai nhóm bệnh và chứng ($0,86 \pm 0,68$ mg/dl so với $0,2 \pm 0,16$ mg/dl, $p < 0,001$); (2) tuổi thai trung bình của nhóm bệnh là 36,5 tuần và nhóm chứng 35,7 tuần; (3) ngưỡng cắt creatinine 0,25 mg/dl có độ nhạy, độ chuyên biệt là 74,6%, 85%. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi ở nồng độ creatinine trong nhóm bệnh và chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu của Ghazemi sử dụng dấu hiệu pooling đơn thuần làm tiêu chuẩn vỡ ối sẽ nhầm lẫn một số trường hợp không vỡ ối nhưng có dịch tự do trong cùng đồ sau âm đạo như viêm âm đạo không triệu chứng, dịch rửa âm đạo, một số thai phụ có huyết trắng sinh lý nhiều (trong trường hợp lộ tuyến CTC rộng). Vì vậy, giá trị creatinine trong nhóm bệnh và nhóm chứng sẽ chồng lấp, làm giảm độ nhạy và độ chuyên biệt khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi.

ii. So sánh với các nghiên cứu kết hợp lâm sàng và dấu ấn sinh học làm tiêu chuẩn chẩn đoán vỡ ối

Kuruoglu, Y.S và cs. (2019) tiến hành nghiên cứu giá trị nồng độ creatinine trong dịch rửa âm đạo để chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ, tiêu chuẩn vỡ ối là dịch âm đạo có phản ứng dương với PMAG-1. Tuổi thai trong nghiên cứu là 14 - 41 tuần, trung bình 35,5 tuần ở nhóm vỡ ối và 40,1 tuần ở nhóm chứng. Giá trị creatinine trong hai nhóm khác biệt nhau có ý nghĩa (nhóm bệnh $0,39 \pm 0,3$ mg/dl, nhóm chứng

0,04±0,1 mg/dl, $P<0,01$). Ngưỡng cắt creatinine 0,105mg/dl cho độ chính xác 93,6%, độ nhạy 94,4% và độ chuyên biệt 93,3%, kết quả này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Như vậy, giá trị chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ của xét nghiệm creatinine trong dịch rửa âm đạo rất cao, hầu hết các nghiên cứu có độ nhạy, độ chuyên và độ chính xác trên 90%. Tuy nhiên, giá trị của kết quả xét nghiệm creatinine thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau có thể do tuổi thai, tiêu chuẩn chẩn đoán vỡ ối, chủng tộc, dinh dưỡng, văn hóa và phương pháp xét nghiệm khác nhau. Vì vậy, kết quả có tính ứng dụng cao khi có các nghiên cứu với quy trình lấy mẫu xét nghiệm rõ ràng, tuổi thai được phân nhóm phù hợp, phương pháp xét nghiệm định lượng creatinine thống nhất.

6. KẾT LUẬN

Nghiên cứu xét nghiệm nồng độ creatinine trong dịch rửa âm đạo để chẩn đoán vỡ ối tại bệnh viện Hùng Vương từ ngày 01/5/2021 đến 15/2/2022, chúng tôi đã thu thập số liệu từ 693 trường hợp (231 trường hợp vỡ ối và 462 trường hợp không vỡ ối), số liệu nghiên cứu chỉ ra:

Ngưỡng cắt tối ưu của nồng độ creatinine trong dịch rửa âm đạo là 0,29mg/dL. Giá trị của xét nghiệm:

- Tính chính xác (xác nhận thông qua AUC): 95% (95% khoảng tin cậy 94% – 97%), độ nhạy: 93% (95% khoảng tin cậy 89% - 95%), độ đặc hiệu: 97% (95% khoảng tin cậy 94% - 98%).

Các yếu tố liên quan đến tính giá trị và ngưỡng cắt nồng độ creatinine: độ mở cổ tử cung và số lần tiểu trong thai kỳ.

- Khi cổ tử cung đóng: tính chính xác (xác nhận thông qua AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 97% (95% khoảng tin cậy 95% - 99%), 96,5% (95% khoảng tin cậy 88% - 99%), 97,1% (95%

khoảng tin cậy 94% - 99%). Ngưỡng cắt nồng độ creatinine là 0,29mg/dL.

- Khi cổ tử cung mở 1 - 2cm: tính chính xác (xác nhận thông qua AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 94% (95% khoảng tin cậy 91% - 96%), 94% (95% khoảng tin cậy 89% - 99%), 93% (95% khoảng tin cậy 88% - 97%). Ngưỡng cắt nồng độ creatinine là 0,26mg/dL.
- Khi không có són tiểu trong thai kỳ: tính chính xác (xác nhận thông qua AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 93% (95% khoảng tin cậy 89% - 96%), 93% (95% khoảng tin cậy 89% - 98%), 95% (95% khoảng tin cậy 93% - 97%). Ngưỡng cắt nồng độ creatinine là 0,29 mg/dL.

Khi có són tiểu trong thai kỳ: tính chính xác (xác nhận thông qua AUC), độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 93% (95% khoảng tin cậy 85% - 98%), 94% (95% khoảng tin cậy 70% - 99%), 93% (95% khoảng tin cậy 83% - 98%). Ngưỡng cắt nồng độ creatinine là 0,31 mg/dL.

7. KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu “Giá trị nồng độ Creatinine dịch rửa âm đạo để chẩn đoán Vỡ ối trước chuyển dạ” tại bệnh viện Hùng Vương từ ngày 01/5/2021 đến 15/2/2022, chúng tôi đưa ra các kiến nghị như sau:

1. Xem xét ứng dụng xét nghiệm creatinine trong dịch rửa âm đạo để chẩn đoán vỡ ối trước chuyển dạ.
2. Trên lâm sàng, khi diễn giải kết quả định lượng creatinine để chẩn đoán vỡ ối, phải tính tới yếu tố độ mở cổ tử cung và tình trạng són tiểu trong thai kỳ.
3. Tiến hành ngoại kiểm kết quả nghiên cứu xem xét khả năng áp dụng xét nghiệm này cho các bệnh viện khác.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN**

1. Thang Viet Ho, Tuan Minh Vo, My Thi Ngoc Do, Dung Ngoc Yen Dang, Yen Ngoc Hai Le. Quantitative vaginal fluid creatinine in prelabor rupture of membranes (PROM): factors associated with diagnostic power. *MedPharmRes*.8(1):18-27.
2. Thang Viet Ho, Tuan Minh Vo, Nghiem Xuan Huynh, Chau Hai Pham, Hien Dang Phuoc Nguyen, Hanh Thi My Vo. Vaginal fluid creatinine in diagnosing pre-labor rupture of membranes in Vietnam. *MedPharmRes*. 8(2):83-89.